

<https://helda.helsinki.fi>

Geenitieto muuttaa syöpäkirurgiaa

Seppälä, Toni

2019

Seppälä , T & Meretoja , T 2019 , ' Geenitieto muuttaa syöpäkirurgiaa ' , Duodecim ,
Vuosikerta. 135 , Nro 19 , Sivut 1830-1837 . <
<https://www.duodecimlehti.fi/lehti/2019/19/duo15158> >

<http://hdl.handle.net/10138/320941>

publishedVersion

Downloaded from Helda, University of Helsinki institutional repository.

This is an electronic reprint of the original article.

This reprint may differ from the original in pagination and typographic detail.

Please cite the original version.

Toni Seppälä ja Tuomo Meretoja

Geenitieto muuttaa syöpäkirurgiaa

Hoidon yksilöllinen räätälöinti syöpäkasvaimen ominaisuuksien perusteella on jo arkipäivää syöpätautien hoidossa. Vastaava muutos tapahtuu myös syöpäkirurgiassa. Kirurgiaan vaikuttava potilaan genomitieto on usein syöpätaudille altistava periytyvä geenimuunnos, joka saa taudin käyttäytymään poikkeavasti. Tällöin diagnostiikassa, kirurgisessa hoidossa ja jälkiseurannassa on huomioitava varhainen toteaminen ja taudin ehkäisyn mahdollisuudet. Kasvaimen geenitietosovellukset voivat auttaa leikkauksen hyödyllisyyden tai ajoittamisen arvioinnissa, mikäli ennen leikkausta on mahdollisuus syöpäkudoksen ottamiseen neulalla, tähyttämällä tai nestebiopsialla tavanomaisesti käytettävien histopatologisen tutkimuksen, kuvantamisen ja klinisen tiedon lisäksi.

Syöpäkirurgiaan vaikuttavat genomitiedon sovellukset muokkaavat taudin ehkäisyyn, toimenpiteen laajuuteen ja leikkausmenetelmän valintaan liittyvää päätöksentekoa. Geenitieto vaikuttaa kirurgiaan enusteen ja lääkehoidomahdollisuuksien, levinneisyyden arvioinnin, esi- ja liitännäishoitojen valinnan, hoitovasteen arvioinnin, uusiutumisen ja komplikaatoriskin sekä leikkaushoidosta pidättäytymisen osalta (TAULUKKO 1).

Ituratamutaatioiden kliiniset sovellukset syöpäkirurgiassa

Lynchin oireyhtymä: *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*. Lynchin oireyhtymä eli perinnöllinen ei-polypottinen paksusuolisyöpä on yleisnimitys syöpäalttiudelle, joka seuraa kahdentumisvirheiden korjausgeenien (mismatch repair genes) patogeenisiksi luokitelluista muunnoksista (variantteista) ituradan *MLH1*-, *MSH2*-, *MSH6*- tai *PMS2*-geenin toisessa alleelissa. Etenevien tutkimusten perusteella kuhunkin geeniin liittyy ominainen syöpäriskiprofiilinsa, mikä vaikuttaa hoitovalintoihin syöpää ehkäisevässä seurannassa ja kirurgiassa (1).

MLH1- ja *MSH2*-geenien patogeenisen muunnoksen kantajien elinaikainen paksusuolisyöpäriski on noin 50 % tähytysseurannasta

ja esiasteiden poistosta huolimatta (2). *MSH6*-geenimuunnoksiin liittyvä riski on noin 20 %, eikä *PMS2*-muunnoksiin liittyvä paksusuolisyöpäriski näytä olevan merkittävästi suurentunut (3). Tiedossa olevien *MSH6*- ja *PMS2*-kantajien paksusuolisyöpäriski saattaa olla suurentunut valikoitumisharhan vuoksi, sillä heihin voivat vaikuttaa muutkin syöpäriskiä muuntelevat geneettiset tai ympäristötekijät. Siksi kaikille kantajille suositellaan elinaikaista kolonoskopiaseurantaa syövän varhaiseksi toteamiseksi.

MLH1- ja *MSH2*-geenimuunnosten tunnettujen kantajien paksusuolisyöpä voidaan leikata poistamalla suolta enemmän kuin onkologiselta kannalta olisi välttämätöntä. Heille suositellaan subtotaalista kolektomiaa, jossa tehdään suoliliitos ohutsuolen ja sigmasuolen loppuosan välille tai peräsuolen yläosaan. Näin vähennetään uuden paksusuolisyövän ilmaantuvuutta ja muuhun vatsaelinkirurgiaan joutumisen riskiä (4). Lynchin oireyhtymää aiheuttavien geenimuunnosten kantajille ei tule tehdä ehkäiseviä paksusuolen tyypistys- tai poistoleikkauksia pelkän syöpäriskin takia.

Suurentunut kohtusyöpäriski liittyy *MLH1*, *MSH2*- ja *MSH6*-geenien patogeeneisiin muunnoksiin. Elinaikainen riski on 45–59 %. Näille naisille suositellaan säännöllisiä gynekologi-

TAULUKKO 1. Esimerkkejä syöpäkirurgiaan vaikuttavista ituratamutaatioista.

Geeni	Fenotyyppi	Syöpäkirurgiset sovellukset	Tavoite
<i>MLH1, MSH2, EPCAM</i>	Lynchin oireyhtymä ¹ (mm. periytyvä paksusuolisyöpä, kohdunrunkosyöpä ja munasarjasyöpä)	Laajennettu kolektomia Kolonoskopiaseuranta Ehkäisevä kohdunpoisto Ehkäisevä munasarjojen ja munanjohtimien poisto	Paksusuolisyövän sekundaari-preventio Paksusuolisyövän ehkäisy ja varhainen toteaminen Kohdunrunkosyövän primaari-preventio Munasarjasyövän primaari-preventio
<i>MSH6</i>	Lynchin oireyhtymä ¹	Kolonoskopiaseuranta Ehkäisevä kohdunpoisto Ehkäisevä munasarjojen ja munanjohtimien poisto	Paksusuolisyövän ehkäisy ja varhainen toteaminen Kohdunrunkosyövän primaari-preventio Munasarjasyövän primaari-preventio
Yksialleelininen <i>PMS2</i>	Lynchin oireyhtymä ¹	Kolonoskopiaseuranta	Paksusuolisyövän ehkäisy ja varhainen toteaminen
Kaksialleelininen <i>PMS2</i>	Rakenteellinen kahdentumisvirheiden korjausvaje ² Useat lapsuus- ja nuoruusiän syövät	Kolonoskopiaseuranta Kapseliendoskopiaseuranta	Paksusuolisyövän varhainen toteaminen Ohutsuolisyövän varhainen toteaminen
<i>APC</i>	Suvuittainen adenomatoottinen polyypitauti (FAP) Lievä suvuittainen adenomatoottinen polyypitauti (aFAP) (mm. periytyvä paksusuolisyöpä)	Ehkäisevä proktokolektomia Kolonoskopiaseuranta Gastroskopiaseuranta	Paksusuolisyövän ehkäisy Paksusuolisyövän ehkäisy ja varhainen toteaminen Pohjukaissuolisyövän ehkäisy ja varhainen toteaminen
Kaksialleelininen <i>MUTYH</i>	<i>MUTYH</i> -polypoosi (MAP)	Kolonoskopiaseuranta, laajennettu kolektomia	Paksusuolisyövän ehkäisy ja varhainen toteaminen
<i>SMAD4, STK11, BMPR1A, PTEN, POLE/POLD, kaksialleelininen MSH3</i>	Muut polyypitaudit ja niitä muistuttavat altisteet (mm. periytyvä paksusuolisyöpä)	Kolonoskopiaseuranta, laajennettu kolektomia	Paksusuolisyövän ehkäisy ja varhainen toteaminen
<i>STK11, PTEN, PALB2 ja CHEK2</i>	Periytyvä rintasyöpä	Ehkäisevä molempien rintojen poisto	Rintasyövän primaari- ja sekundaari-preventio
<i>CDH1</i>	Periytyvä mahasyöpä Periytyvä rintasyöpä	Ehkäisevä mahalaukun poisto Ehkäisevä molempien rintojen poisto	Mahasyövän primaari-preventio Rintasyövän primaari- ja sekundaari-preventio
<i>RET</i>	MEN 2 -oireyhtymä (mm. periytyvä medullaarinen kilpirauhas-syöpä, feokromosytoomat)	Ehkäisevä kilpirauhasen poisto Subtotaalinen adrenalektomia	Kilpirauhas-syövän primaari-preventio Säästävä lisämunuaisleikkaus
<i>CDKN2A</i>	Periytyvä melanooma-alttius	Ihon seuranta	Melanooman varhainen toteaminen
<i>BRCA1, BRCA2</i>	Periytyvä rinta-munasarjasyöpäoireyhtymä (mm. periytyvä rinta- ja munasarjasyöpä)	Ehkäisevä molempien rintojen poisto Ehkäisevä munasarjojen ja munanjohtimien poisto	Rintasyövän primaari- ja sekundaari-preventio Munasarjasyövän primaari-preventio
<i>TP53</i>	Li-Fraumenin syöpäoireyhtymä (mm. periytyvä rintasyöpä)	Ehkäisevä molempien rintojen poisto	Rintasyövän primaari- ja sekundaari-preventio

¹ Perinnöllinen ei-polypoottinen paksusuolisyöpä

² Constitutional mismatch repair deficiency (CMMRD)

MEN 2 = tyypin 2 multipple endokriininen neoplasia

käyntejä 40 ikävuodesta alkaen. Ehkäisevän kohdunpoiston mahdollisuudesta tulee keskustella potilaiden kanssa, vaikka sen vaikutusta elinajan odotteeseen ei varmuudella tiedetä (5). Munasarjasyövän riskikin on suurentunut (11–17 %), joten ehkäisevää munasarjojen poistoa tulee tarjota potilaille, sillä luotettavia munasarjasyövän seulontakeinoja ei ole.

Vaikka lukuisten muiden syöpien riski on kohonnut Lynchin oireyhtymän yhteydessä, ei näyttöön perustuvia ohjeita muiden kirurgisten tai diagnostisten toimenpiteiden soveltamisesta ole vielä voitu antaa (6). Tavanomaisesti huononnusteisiksikin miellettyjen syöpien ennuste on kuitenkin vertailuväestöä parempi kahdentumisvirheen korjausgeenien patogeenisten muunnosten kantajien joukossa, ja etäpesäkkeetkin ovat suhteellisesti harvinaisempia.

Polyyyppitaudit: APC, MUTYH, STK11, SMAD4, BMPRIA, PTEN, POLE, POLD, NTHL1 ja MSH3. Klassinen suvuittainen adenomatoottinen polyyyppitauti (FAP) on toiseksi yleisin paksusuolisyövälle altistava iturageenin virhe. FAP on seurausta APC-kasvunrajoitegeenin mutaatioista, joiden laajuus ja sijainti geenin sisällä voivat vaihdella, mikä johtaa erilaiseen ilmiäsuun. Klassinen FAP johtaa satojen, jopa tuhansien adenoomien syntyyn paksusuoleessa jo nuorella iällä. Tämä puolestaan johtaa lähes varmasti syövän syntyyn ennen 40–50 vuoden ikää ilman ehkäisevää kirurgiaa (7).

Kliinisesti on erotettavissa vaihtelua polyyyppien määrässä, jolloin vähemmän (kymmeniä tai satoja) ja keskimäärin kymmenen vuotta myöhemmin adenoomia tuottavaa polyyyppitautia kuvataan termillä lievä suvuittainen adenomatoottinen polyyyppitauti (attenuated FAP, aFAP). Elinaikainen paksusuolisyövän riski on aFAP:n yhteydessä noin 70 % (8). FAP:ssä polyyyppeja syntyy myös pohjukaisuoleen noin 90 %:lla potilaista, mikä altistaa heidät myös ruuansulatuskanavan yläosan syöväälle. APC-muunnosten kantajille järjestetään säännöllinen kolonoskopia- ja gastroskopiaseuranta diagnosoitavaksi alkaen. Ehkäisevän kirurgian ajankohtaa harkitaan polyyyppien määrän ja histologisten löydösten mukaan.

Polyyyppitaudin vaikeuteen vaikuttavat mutaation sijainti ja laajuus APC-geenissä. Muun-

noksen sijainti kodonien 1 250 ja 1 464 välillä johtaa vakavaan polyyyppitautiin, etenkin sijainti kodonissa 1 309. Lievempi fenotyyppi on yhteydessä mutaatioihin päätyalueilla < 157 ja 312–412 tai > 1 595 (9).

Ehkäisevän toimenpiteen laajuus on FAP:n yhteydessä koko paksusuolen poisto (proktokolektomia) ja rekonstruktio ohutsuoletta muotoiltavalla J-pussilla, joka kiinnitetään peräaukon kanavaan. Paksusuolen poisto ja ohutsuolen liittäminen peräsuoleen riittää yleensä aFAP-potilaille. Koska pohjukaisuoletta poistaminen edellyttää pankreatikoduudenektomiaa, siihen ei toimenpiteen laajuuden vuoksi edetä ennen kuin endoskooppiset keinot dysplasian hallinnassa on käytetty loppuun.

MUTYH-geenin molempien alleelien patogeeninen muunnos aiheuttaa MAP-polyyyppitaudin (MYH-associated polyposis), joka periytyy autosomaalisesti peittyvästi ja vastaa kliiniseltä ilmiäsuultaan aFAP:tä (10). MAP todetaan yleensä oireiden takia tehdyssä paksusuolentähystyksessä. Sen hoitona ja syövän ehkäisemiseksi tehdään tavallisimmin subotaalinen kolektomia samoin kuin aFAP:n yhteydessä, jos peräsuolen alueella ei todeta polyyyppeja (11).

Hamartomatoottisiin polyyyppitauteihin kuuluvat Peutz–Jeghersin oireyhtymä (STK11), juveniili polyyyppitauti (SMAD4 ja BMBRIA) ja Cowdenin tauti (PTEN). Niihin liittyvä paksusuolisyöpäriski on noin 40 %, ja lisäksi ne altistavat muillekin maha-suolikanavan syöville. Kirurgian indikaatiot perustuvat seurannassa havaittuihin oireisiin ja löydöksiin, mutta täysin ehkäisevää kirurgiaa ei tarvita. STK11- ja PTEN-geenimuunnoksiin liittyvä rintasyöpäriski (32–54 % ja 25–50 %) antaa aiheen keskustella myös ehkäisevän rintarauhaskirurgian mahdollisuuksista ja haitoista (12).

Huonosti tunnettuja iturata-altisteita ovat POLE- ja POLD-mutaatioihin liittyvät PPA-polyyyppitaudit, jotka näyttävät tuottavan kymmeniä tai satoja paksusuolen mikrosatelliitti-institiileja neoplasioita ja joiden yhteydessä penetranssi on 32–63 %. Lisäksi tunnetaan NTHL1-geeniin liittyvä polyyyppitauti (NAP). Näiden polyyyppitautien näyttöön perustuvia seuranta- tai hoitoalgoritmeja ei vielä ole luotu.

Kliinisesti FAP:tä muistuttavan *MSH3*-geenin molempien alleelien muunnoksen aiheuttaman polyypitaudin hoito mukailee FAP:n hoitoa.

Periytyvä rinta- ja munasarjasyöpä: *BRCA1/2* sekä muut rintasyöpägeenit *TP53*, *ATM*, *PALB2*, *CHEK2*, *RAD51C*, *BRIP1* ja *ABRAXAS*. Jopa 10 % rintasyöivistä kehittyy perinnöllisen alttiuden seurauksena. Tärkeimmät rintasyöville altistavat geenimuunnokset liittyvät *BRCA1*- ja *BRCA2*-geeneihin. Rintasyöpäpotilailta selvitetään systemaattisesti suvun syöpätapaukset, ja määriteltyjen kriteerien täyttyessä potilaalle suositellaan geenitestausta ja perinnöllisyylääkärin konsultaatiota.

BRCA1/2-geenimuunnokset selittävät noin 30 % perinnöllisistä rintasyöivistä. Arviolta 44–78 % *BRCA1*- ja 31–69 % *BRCA2*-geenivirheen naiskantajista sairastuu elinaikanaan rintasyöpään (13,14). Jo sairastuneen potilaan kontralateralisen rinnan syöpäriski ensimmäistä syöpää seuraavan 20 vuoden kuluessa on huomattavan suuri, *BRCA1*:n yhteydessä 40 % ja *BRCA2*:n yhteydessä 26 % (14,15). Miespuolistenkin kantajien elinaikainen rintasyöpäriski on suurentunut: *BRCA1*-kantajilla se on 1 % ja *BRCA2*-kantajilla 7 % (16). *BRCA1*-kantajien syövät ovat useammin estrogeenireseptorinegatiivisia (75 % vs 23 %) ja kolmoisnegatiivisia (69 % vs 16 %) kuin *BRCA2*-kantajien syövät. *BRCA2*-kantajuuteen liittyy suurentunut haimasyöpä- ja melanoomariski sekä miehillä suurentunut eturauhassyöpäriski (12).

Ehkäisevä molempien rintojen poisto pienentää naisten rintasyöpäriskiä noin 90 % ja rintasyöpäkuolleisuutta 85–100 %, minkä vuoksi sitä pidetään seurantaa suositeltavampana (12,17). Riskiä vähentävä molempien rintojen poisto voidaan useimmiten yhdistää samanaikaisesti tehtävään rintarekonstruktioon, jos nainen niin toivoo. Miehillä ehkäisevää rintarauhaskirurgiaa ei suositella pienemmän syöpäriskin vuoksi. Rintojen poiston sijasta tehtävän kuvantamisseurannan tehosta rintasyöpäkuolleisuuden pienentämisessä ei ole näyttöä, mutta kuvantamisseurantaa suositellaan 25 ikävuodesta alkaen vuosittaisella rintojen magneettikuvauksella tai mammografialla. Rintasyöpään jo sairastuneen naisen toisenkin rinnan poisto pienentää merkittävästi syöpä-

Ydinasiat

- ▶ Yleisimmät kirurgiaan vaikuttavat syöpägeenit liittyvät paksusuolisyöpään, rintasyöpään sekä kohtu- ja munasarjasyöpään.
- ▶ Lähettävän lääkärin ja hoitavan kirurgin tulisi osata epäillä geneettisiä altisteita syövän taustalla, mikäli käytössä ei ole systemaattista tapaa tunnistaa niitä.
- ▶ Perinnöllisen syövän poikkeava biologia vaikuttaa kirurgisen hoidon valintaan, laajuuteen ja jatko seurantaan.
- ▶ Kirurgiset ja onkologiset kasvaingenomien soveltamismahdollisuudet lisääntyvät nopeasti.
- ▶ Geenitieto auttaa arvioimaan kasvaimen käyttäytymistä ja hoitovastetta, mutta karttuvan tiedon hallinta vaatii jatkuvaa tietojen päivittämistä.

riskiä, mutta näyttö elinaikahyödyistä on vielä vajavaista (12).

BRCA1-kantajien elinaikainen munasarjasyöpäriski on 45 % ja *BRCA2*-kantajien 15 %. *BRCA1*-kantajien syövät ilmenevät aiemmin. Kansainvälisesti *BRCA1*-kantajille suositellaan munasarjojen ja munanjohtimien poistoa viimeistään 40 ikävuoteen mennessä ja *BRCA2*-kantajille 45 ikävuoteen mennessä (5). Munasarjojen ja munanjohtimien poisto näyttäisi pienentävän rintasyöpäriskiä merkittävästi, jopa puolittavan sen (18). Toimenpiteen jälkeen kantajien riski sairastua vatsakalvolähtöiseen syöpään on alle 5 %. Elinikäinen seroosin kohdunpoistosta munasarjojen ja munanjohtimien ehkäisevän poiston yhteydessä perustuu riskien ja hyödyn yksilölliseen harkintaan.

Li-Fraumenin syöpäoireyhtymään liittyvän *TP53*-muunnoksen kantajien riski sairastua useisiin syöpiin, yleisimmin rintasyöpään ja pehmytkudossarkoomaan, on huomattavan suuri (19). Li-Fraumenin oireyhtymään arvioidaan liittyvän yli 80 %:n riski sairastua rintasyöpään 60 ikävuoteen mennessä, ja kes-

kimääräinen sairastumisikä on 34 vuotta (20). Näille potilaille voidaan suositella joko ehkäisevää rintojen poistoa tai molemminpuolista leikkausta rintasyövän hoitona. Rinnan säästäviä toimenpiteitä tai mammografiaa ei suositella säteilyn aiheuttaman sarkoomariskin takia.

PALB2 on geeni, jonka proteiinituote säätelee **BRCA2**-geenin toimintaa. **PALB2**-geenimuunnokseen liittyy noin 30–60 % elinikäinen rintasyöpäriski, ja kantajille tulee tarjota mahdollisuutta ehkäisevään kirurgiaan (21).

Lisäksi on tunnistettu lukuisia geneejiä, joiden ituratamuunnokset johtavat vähän tai kohdallaisesti suurentuneeseen rintasyöpäriskiin. Tällaisia ovat muun muassa **ATM**, **CHEK2**, **RAD51C**, **BRIP1** ja **ABRAXAS**. Gynekologisten syöpien riski on suurentunut ainakin **RAD51C**, **BRIP1**- ja **TP53**-muunnosten yhteydessä. Näiden osalta ehkäisevää leikkaushoitoa on kuitenkin tarkemman tutkimusnäytön puuttuessa harkittava tapauskohtaisesti sukuanamneesiin nojautuen (12,22).

Periytyvä mahasyöpä: CDH1. Mahasyövisistä geneettisesti periytyvää tyyppiä on 1–3 %, josta noin 40 % on seurausta E-kadheriinia koodaavasta **CDH1**-geenin patogeenisesta muunnoksesta. **CDH1** aiheuttaa noin 70–80 %:n elinikäisen mahasyöpäriskin ja muun muassa suurentuneen rintasyöpäriskin (50 %). Histologisesti syövät ovat sinettisolukaisia, diffuuseja mahasyöpiä, joita ei edenneinä voi erottaa sporadisesta mahasyövästä. Vaikka mahalaukun poistoon liittyy suurta sairastavuutta, tunnistettujen **CDH1**-kantajien ensisijainen hoito on ehkäisevä koko mahalaukun poisto 20 ikävuodesta alkaen, sillä tiheässäkin gastrokopiaseurannassa on vaikeaa mikroskooppisesti luotettavasti havaita alkava syöpä ja mahasyövän ennuste on huono.

Perheenjäsenille, jotka eivät ole käyneet geenitestissä tai joiden mahalaukku ei ole poistettu, suositellaan vähintään vuosittaista gastrokopiaseurainta. Kudosnäytteitä otetaan useita kymmeniä, ja näytteenotto kohdennetaan erityisesti limakalvon vaaleisiin alueisiin. Histologisen tutkimuksen keskittäminen on tärkeää sen harvinaisuuden vuoksi. Valtaosassa ehkäisevästi poistetuista mahalaukuista todetaan patologistia sinettisolukeskittyymiä (23).

Periytyvä kilpirauhassyöpä: RET. Medullaarinen kilpirauhassyöpä on keskeisin tyypin 2 multippeliin endokriiniseen neoplasiaan (**MEN 2** -oireyhtymä) liittyvä kuolinsyy. Esi-syöpägeeni **RET**:n patogeeninen muunnos aiheuttaa autosomaalisesti vallitsevasti periytyvän syöpäalttiuden, minkä vuoksi tiedossa oleville kantajille suositellaan ehkäisevää kilpirauhasen poistoa jo ensimmäisen elinvuoden aikana (24). Takautuvassa tutkimuksessa 167:ltä **RET**-geenin patogeenista muunnosta kantavalta lapselta poistettiin keskimäärin seitsemänvuotiaana kilpirauhanen ehkäisevästi. Näistä lapsista 30 %:lla todettiin jo medullaarinen kilpirauhassyöpä, jonka kehittymisen normaali seerumin kalsitoniniipitoisuus ennen leikkausta tosin näyttää melko selvästi sulkevan pois (25). Vaikka yhdelläkään tutkituista ei havaittu imusolmuke-etäpesäkkeitä, varhaisempi leikkaus mahdollisesti vähentää komplikaatiotorkkia lisäävän imusolmukkeiden dissektion tarvetta.

Kasvaingenomiikan tulevaisuuden sovellukset syöpäkirurgiassa

Kasvainbiologian vaikutus taudin käyttäytymiseen voi tulevaisuudessa vaikuttaa kirurgiseen päätöksentekoon ja potilasvalintaan yhä enemmän (**TAULUKKO 2**). Erityisen raskaaseen tai invalidisoivaan kirurgiaan ryhtymiseen voi vaikuttaa tieto kasvaimen aggressiivisesta uusitumistaipumuksesta tai huonosta vasteesta liitännäishoitoihin. Monissa rajatapauksissa onkin mahdollisuus leikkausta edeltävään solunsalpaajahoittoon, jonka aikana kasvaimen käyttäytymistä voidaan arvioida etenemättä suoraan leikkaukseen.

Kasvaingenomiluokittelu. Tavanomaisessa syöpäkirurgisessa suhtautumisessa kasvaimen histopatologiset löydökset ohjaavat eniten syövän hoitopäätöksiä, ja saman elimen syöpiä on hoidettu samoin kirurgisin periaattein riippumatta kasvainten geneettisistä ominaisuuksista. Diagnoosihetkellä otetun kudosnäytteen genomitutkimuksen tulos voi ehtiä vaikuttamaan syöpäkirurgiseen päätöksentekoon, etenkin jos leikkauksia vaiheistetaan tai potilas ohjataan esiliitännäishoitoon.

TAULUKKO 2. Kasvaingenomiikan sovelluksia syöpäkirurgiassa ja syövän hoidossa.

Sovellus	Käyttämahdollisuus	Soveltaminen
Mikrosatelliitti-instabiilius (MSI)	Maha-suolikanavan syöpien ennusteen arviointi Suun alueen syöpien leikkausmarginaalin arviointi Immuuniaktivaation vapauttajien käyttöaihe	MSI:n yhteydessä ennuste yleensä parempi Leikkausmarginaalin MSI yhteydessä suuremman uusiutumiseriskin PD-1:n estäjä toimii todennäköisimmin MSI-kasvaimissa
Nestebiopsia	Syövän varhainen toteaminen ruumiin-nesteistä Neulabiopsian korvaaminen Jäännössyövän toteaminen Syövän uusiutumisen toteaminen Syövän sijainnin paikallistaminen Syövän muuttuneen mutaatiostatuksen määrittäminen Kiertävät kasvainsolut (kaikki edeltävät)	Solunulkoisen kasvain-DNA:n määrä lisääntyy Neulabiopsia mahdoton tai ei saada tarpeeksi kudosta Solunulkoisen kasvain-DNA:n määrä ei vähene leikkauksen jälkeen Solunulkoisen kasvain-DNA:n määrä alkaa lisääntyä seurannassa Kasvain-DNA:n ajamutaatiot viittaavat tietyn elimen syöpään Kasvain-DNA:ssa todetaan eri mutaatioita kuin aiemmin poistetussa kasvaimessa Yksittäisten kasvainsolujen tutkiminen
Fluoresenssi in situ -hybridisaatio (FISH-tekniikka)	Melanooman tunnistaminen	Erottaminen vaikeasti tulkittavista iho-muutoksista
Mikrolevyalustalla tehtävä vertaileva genomisen hybridisaatio ¹	Melanooman tunnistaminen	Erottaminen vaikeasti tulkittavista iho-muutoksista
Yksittäiset kasvaingenit		
<i>BRAF</i>	Paksusuolisyövän ennusteen arviointi	Yhteydessä emokasvaimen ja etäpesäkkeiden huonoon ennusteeseen
<i>KRAS</i>	Paksusuolisyövän ennusteen arviointi	Yhteydessä emokasvaimen ja etäpesäkkeiden huonoon ennusteeseen
<i>CDKN2A</i>	Melanooman ennusteen arviointi	Yhteydessä huonoon ennusteeseen

¹ array-based comparative genomic hybridization (aCGH)

PD-1 = ohjelmoituneen solukuoleman reseptori 1

Mikrosatelliitti-instabiilius (MSI) on yleinen kasvaingeneettinen muutos muun muassa paksusuolisyövässä ja mahasyövässä (15–20 %). Kasvaimen MSI voidaan määrittää joko suoraan PCR-menetelmällä tai epäsuorasti kahdentumisvirheen korjausgeenien proteiinituotteiden immuunivärjäyksellä. Esimerkiksi paksusuolisyövässä jälkimmäinen tehdään nykyisin kaikista kasvaimista. Määrittäminen kudosnäytteistä on luotettavaa etenkin paksusuolisyövässä, ja vastaus ehtii valmistua ennen leikkausta. Yhdessä kliinisten piirteiden (sukuanamneesi, ikä, monipesäkkeisyys) kanssa MSI voi viitata Lynchin oireyhtymään, jolloin esimerkiksi suoliresektion laajentaminen tai muiden samanaikaisten syöpien esiintymisen tutkiminen voi olla tar-

peen. Etenkin paksusuoli- ja mahasyöpien ennuste voidaan arvioida suotuisammaksi MSI:n perusteella (26,27). Koska myös immuuniaktivaation vapauttajien (immune checkpoint inhibitors) parempi toimivuus vaikuttaa liittyvän kiinteiden kasvainten MSI:hin, oletettu parempi onkologinen hoitovaste saattaa mahdollistaa aggressiivisemmän kirurgisen suhtautumisen (28).

Paksusuolisyövän maksaetäpesäkekirurgiasa on havaittu kasvaimen *KRAS*- ja *BRAF*-geenien vaikuttavan ennusteeseen ja kirurgisen marginaalin merkitykseen. *KRAS*- ja *BRAF*-mutatoituneet kasvaimet ovat yhteydessä huonompaan kokonaiselossaoloaikaan kuin valtatyyppin *RAS*- tai *BRAF*-kasvaimet, jos

potilaalle tehdään etäpesäkkeiden takia maksaresektio (29). *KRAS*-mutatoituneiden kasvainten maksaresektio ei johtanut edes 1 cm:n tervekudsmarginaalilla parempaan ennusteseen kuin positiivinen marginaali, vaikka villin tyypin *RAS*-kasvainten leikkaaminen niukalla 1–4 mm:n marginaalillakin tuotti ennustevaihtuksen verrattuna positiiviseen marginaaliin (30). Potilasvalinnan ja kasvaimen biologian merkitys on siis mahdollisesti suurempi kuin kirurgisen tekniikan.

Myös rintasyövän osalta on odotettavissa, että syövän biologia ja kasvaingenomi ohjaavat jatkossa hoidon suunnittelua ja järjestystä yhä enemmän. Esiliitännäislääkehoitoa käytetään paitsi tilanteissa, joissa leikkaus ei ole mahdollinen, yhä enemmän myös pienentämään rinnan ja imusolmukkeiden kasvainkuormaa, jolloin rinnan säästäminen voi olla mahdollista. Tulevaisuudessa kainaloevakuaatiostakin saatetaan hyvän hoitovasteen yhteydessä luopua. Rintasyöpä, jossa todetaan in situ -hybridisaatiolla *HER-2*-syöpägeenin monistuma, reagoi yleensä erinomaisesti esiliitännäissolunsalpaajahoitoon, joka yhdistetään *HER-2*-vasta-ainehoitoon.

Nestebiopsialla tarkoitetaan kiertävien kasvainsolujen tai solunulkoisen kasvain-DNA:n määrittämistä kehon nesteistä, esimerkiksi verestä (31). Valtaosa nestebiopsiasovelluksista kohdistuu alkuperäisen kasvaimen tai uusiutumisen varhaiseen havaitsemiseen, mutta jotkin suorat kirurgisen päätöksenteon sovellukset avaavat kiinnostavia mahdollisuuksia tutkimuskäytössä. Paksusuolisyövän maksaetäpesäkkeiden koon, kuten kasvainkuorman yleisemminkin, muutos vaikuttaa kiertävän kasvain-DNA:n kokonaismäärään.

Haima- tai mahasyöpäpotilaan veren kasvain-DNA:n määrä diagnoosihetkellä voi tulevaisuudessa antaa lisätietoa, kun on valittava suoran kirurgian tai esiliitännäishoidon välillä. Esimerkiksi haimasyövän yhteydessä kiertävien kasvainsolujen määrä on pienempi esiliitännäishoidetuilla potilailla kuin suoraan leikkaukseen tulevilla. Kiertävien kasvainsolujen määrä ennustaa myös taudin uusiutumista (32). Kiertävien kasvainsolujen määrä paikallisessa tai systeemisessä verenkierrössä leikkauksen aikana voi kertoa kasvaimen manipuloinnin

aiheuttamasta syöpäsolukylvöstä, kuten on havaittu esimerkiksi maksaetäpesäkekirurgiassa, vaikka tämän ennusteellista merkitystä ei vielä tiedetä (33).

Muita kasvaingenomisovelluksia. Norjalaistutkimuksessa etsittiin yhteyttä 209 leikatun ruuansulatuskanavan stroomakasvaimen (GIST) ja kasvaimen leikkauksenaikaisen repeämisen välillä. GIST:n repeäminen johtaa tyypillisesti huonompaan ennusteseen. *KIT*-geenin tietyt deleetiot (del557/558) kasvaimessa liittyivät suurempaan repeämisriskiin, mikä voi selittyä kyseisten kasvainten nopeam- malla kasvulla ja hauraammalla rakenteella (34).

Fluoresenssi in situ -hybridisaatio (FISH) tai mikrolevyalustalla tehtävä vertaileva genomien hybridisaatio (array-based comparative genomic hybridization, aCGH) voivat olla hyödyksi histologisesti vaikeasti tulkittavien melanoomaepäilyjen yhteydessä (35). Vastaavilla tekniikoilla on mahdollista tunnistaa myös melanooman poiston reunamarginaalista geneettisiä muutoksia, jotka saattavat vaikuttaa uusiutumisiin (36).

Lopuksi

Syövän hoito on monialaisten asiantuntijaryhmien yhteistyötä, jossa kasvaimen biologia ohjaa yhä enemmän kirurgiaakin. Geeniteknologisten tutkimusmenetelmien nopea kehitys ja syöpäbiologisen tiedon karttuminen voivat parantaa kirurgistenkin potilaskohtaisten täsmähoitojen mahdollisuuksia. ■

Kiitämme Ilkka Heiskasta, Arto Kokkolaa ja Anna Lepistöä kommenteista sisältöön.

TONI SEPPÄLÄ, LT, vatsaelinkirurgian erikoislääkäri
HUS Vatsakeskus

TUOMO MERETOJA, LT, dosentti, yleiskirurgian erikoislääkäri
HUS Syöpäkeskus

SIDONNAISUUDET

Toni Seppälä: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Healthfund Finland Oy, osaomistaja ja tj), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Medtronic Finland Oy)

Tuomo Meretoja: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Roche), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Roche, Astra-Zeneca, Teva, Pfizer)

VASTUUTOIMITTAJA
Ville Sallinen

KIRJALLISUUTTA

- Møller P, Seppälä TT, Bernstein I, ym. Cancer risk and survival in path_MMR carriers by gene and gender up to 75 years of age: a report from the Prospective Lynch Syndrome Database. *Gut* 2018;67:1306–16.
- Møller P, Seppälä T, Bernstein I, ym. Cancer incidence and survival in Lynch syndrome patients receiving colonoscopic and gynaecological surveillance: first report from the prospective Lynch syndrome database. *Gut* 2017;66:464–72.
- Broeke ten SW, van der Klift HM, Tops CMJ, ym. Cancer risks for PMS2-associated Lynch Syndrome. *J Clin Oncol* 2018;36:2961–8.
- Renkonen-Sinisalo L, Seppälä TT, Järvinen HJ, ym. Subtotal colectomy for colon cancer reduces the need for subsequent surgery in lynch syndrome. *Dis Colon Rectum* 2017;60:792–9.
- Auranen A. Perinnöllisen syöpäalttiuden tunnistamisella on merkitystä myös gynekologisten syöpien ehkäisyssä. *Duodecim* 2018;134:1262–4.
- Seppälä T, Pylvänäinen K, Renkonen-Sinisalo L, ym. Lynchin oireyhtymän diagnostiikka ja hoito. *Duodecim* 2016;132:233–40.
- Bisgaard ML, Fenger K, Bulow S, ym. Familial adenomatous polyposis (FAP): frequency, penetrance, and mutation rate. *Hum Mutat* 1994;3:121–5.
- Knudsen AL, Bisgaard ML, Bülow S. Attenuated familial adenomatous polyposis (AFAP). A review of the literature. *Familial Cancer* 2003;2:43–55.
- Koskenvuo L. Familial adenomatous polyposis: screening, surgery and desmoid tumours. Väitöskirja. Helsingin yliopisto 2016.
- Nielsen M, Joerink-van de Beld MC, Jones N, ym. Analysis of MUTYH genotypes and colorectal phenotypes in patients with MUTYH-associated polyposis. *Gastroenterology* 2009;136:471–6.
- Ambe PC, Möslin G. Surgical management of hereditary colorectal cancer. *MIS* 2018;2:37–13.
- Paluch-Shimon S, Cardoso F, Sessa C, ym. Prevention and screening in BRCA mutation carriers and other breast/ovarian hereditary cancer syndromes: ESMO clinical practice guidelines for cancer prevention and screening. *Ann Oncol* 2016;27:v103–10.
- Hartmann LC, Lindor NM. The role of risk-reducing surgery in hereditary breast and ovarian cancer. *N Engl J Med* 2016;374:454–68.
- Kuchenbaecker KB, Hopper JL, Barnes DR, ym. Risks of breast, ovarian, and contralateral breast cancer for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *JAMA* 2017;317:2402–16.
- Graeser MK, Engel C, Rhiem K, ym. Contralateral breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *J Clin Oncol* 2009;27:5887–92.
- Tai YC, Domchek S, Parmigiani G, ym. Breast cancer risk among male BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 2007;99:1811–4.
- Carbine NE, Lostumbo L, Wallace J, ym. Risk-reducing mastectomy for the prevention of primary breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;4:CD002748.
- Xiao Y-L, Wang K, Liu Q, ym. Risk reduction and survival benefit of risk-reducing salpingo-oophorectomy in hereditary breast cancer: meta-analysis and systematic review. *Clin Breast Cancer* 2019;19:e48–65.
- Easton DF, Pharoah PDP, Antoniou AC, ym. Gene-panel sequencing and the prediction of breast-cancer risk. *N Engl J Med* 2015;372:2243–5.
- Schon K, Tischkowitz M. Clinical implications of germline mutations in breast cancer: TP53. *Breast Cancer Res Treat* 2018;167:417–23.
- Antoniou AC, Casadei S, Heikkinen T, ym. Breast-cancer risk in families with mutations in PALB2. *N Engl J Med* 2014;371:497–506.
- Song CV, Teo SH, Taib NA, ym. Surgery for BRCA, TP53 and PALB2: a literature review. *Ecancermedicalscience* 2018;12:863.
- van der Kaaij RT, van Kessel JP, van Dieren JM, ym. Outcomes after prophylactic gastrectomy for hereditary diffuse gastric cancer. *Br J Surg* 2018;105:e176–82.
- Niederle B, Sebag F, Brauckhoff M. Timing and extent of thyroid surgery for gene carriers of hereditary C cell disease: a consensus statement of the European Society of Endocrine Surgeons (ESES). *Langenbecks Arch Surg* 2014;399:185–97.
- Machens A, Elwerr M, Lorenz K, ym. Long-term outcome of prophylactic thyroidectomy in children carrying RETgermline mutations. *Br J Surg* 2018;105:e150–7.
- Seppälä TT, Böhm JP, Friman M, ym. Combination of microsatellite instability and BRAF mutation status for subtyping colorectal cancer. *Br J Cancer* 2015;112:1966–75.
- Polom K, Marano L, Marrelli D, ym. Meta-analysis of microsatellite instability in relation to clinicopathological characteristics and overall survival in gastric cancer. *Br J Surg* 2018;105:159–67.
- Le DT, Durham JN, Smith KN, ym. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science* 2017;357:409–13.
- Passiglia F, Bronte G, Bazan V, ym. Can KRAS and BRAF mutations limit the benefit of liver resection in metastatic colorectal cancer patients? A systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol* 2016;99:150–7.
- Margonis GA, Sasaki K, Andreatos N, ym. KRAS mutation status dictates optimal surgical margin width in patients undergoing resection of colorectal liver metastases. *Ann Surg Oncol* 2017;24:264–71.
- Isomursu A, Kononen J, Kuopio T. Verenkierron solunulkoinen DNA syövän merkkiaineena. *Duodecim* 2015;131:424–32.
- Gemenetzi S, Groot VP, Yu J, ym. Circulating tumor cells dynamics in pancreatic adenocarcinoma correlate with disease status: results of the prospective CLUSTER study. *Ann Surg* 2018;268:408–20.
- Rahbari NN, Bork U, Schölch S, ym. Metastatic spread emerging from liver metastases of colorectal cancer: does the seed leave the soil again? *Ann Surg* 2016;263:345–52.
- Boye K, Berner JM, Hompland I, ym. Genotype and risk of tumour rupture in gastrointestinal stromal tumour. *Br J Surg* 2018;105:e169–75.
- Cho-Vega JH. A diagnostic algorithm for atypical spitzoid tumors: guidelines for immunohistochemical and molecular assessment. *Mod Pathol* 2016;29:656–70.
- Ferguson PM, Long GV, Scolyer RA, ym. Impact of genomics on the surgical management of melanoma. *Br J Surg* 2018;105:e31–47.

SUMMARY

Surgical oncology in the genomic era

Precision medicine is routine practice in medical oncology as appropriate therapeutic regimen for cancer may be selected based on genomic alterations in tumor genome. The same development is likely to take place in surgical oncology in the near future. Genomic information changes surgical practice especially when the cancer arises from a germline predisposition, causing potentially favorable or otherwise deviating course of carcinogenesis. This difference needs special attention in diagnostics, surgical decision-making, management and follow-up. There are also potential windows for prophylaxis and early detection by surveillance, leading to more favorable outcome. Tumor genomics is a developing field that may improve patient selection and the timing of surgery. Traditional histopathology and imaging as the basis of decision-making may be augmented with molecular characterization based on tumor DNA obtained from endoscopy, interventional radiology or even liquid biopsies.